

**Bakteriologische und serologische
Untersuchungen zur Frage der
Abhängigkeit des
Serumkomplementgehaltes von der
Vitamin-K-Synthese der Darmflora**

Walburg Neubourg

1960

**Bakteriologische und serologische
Untersuchungen zur Frage der
Abhängigkeit des
Serumkomplementgehaltes von der
Vitamin-K-Synthese der Darmflora**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Walburg Neubourg
aus Pfungstadt

München 1960

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:

Professor Dr. W. SEITZ

Dekan:

Professor Dr. Dr. H. EYER

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.1960



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	5
II. Patientengut und Methodik	6
III. Ergebnisse	7
IV. Diskussion	27
V. Zusammenfassung	30
VI. Literaturverzeichnis	32
VII. Lebenslauf	34



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

Schabinski und Gernand (1) stellten bei Untersuchungen an Patienten mit Lungentuberkulose fest, dass unter der Behandlung mit Streptomycin nicht nur eine Verringerung der Colikeime der Darmflora, sondern auch ein Absinken des Komplementtiters des Serums zu beobachten war. Die niedrigsten Werte des Serumkomplementtiters wurden dabei ca. 10 - 14 Tage nach Beendigung der etwa dreiwöchigen Streptomycinbehandlung beobachtet; die Rückkehr zu den Ausgangswerten nahm durchschnittlich 4 - 5 Wochen in Anspruch. Die Untersucher glauben, diesen Befunden entnehmen zu können, dass eine direkte Abhängigkeit zwischen der Menge der Colikeime und der Höhe des Komplementtiters besteht. Sie begründen ihre Ansicht mit dem Hinweis auf die Fähigkeit der Colikeime zur Vitamin-K-Synthese und mit der Bedeutung des Vitamin K für die Bildung von Komplement und anderen Serumweißkörpern. So hatten Büsing und Zuzak (4) festgestellt, dass eine K-A-avitaminose bei Küken eine normale Entwicklung der Komplementfunktion verhindert, während vor allem die Arbeiten von Dam et al. (5) auf die Bedeutung der intestinalen Vitamin-K-Synthese durch die Colibakterien hingewiesen hatten.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte sein, die Untersuchungen von Schabinski und Gernand teils zu wiederholen, teils aber auch so zu erweitern und zu modifizieren, wie es einem so komplexen Geschehen angemessen zu sein schien. So wurde es für erforderlich gehalten, Komplementtiter und Darmfloraverhältnisse auch nach Verabreichung anderer Antibiotica zu überprüfen. Dabei sollten nicht nur die Colikeimzahlen, sondern auch die quantitativen Verhältnisse bei anderen Darmbakterien Berücksichtigung finden, und diese Untersuchungen nicht nur an Tuberkulosekranken vorgenommen werden. Über solche Untersuchungen war von Schabinski und Mitarbeitern (3) zwar in einer anderen Publikation ebenfalls berichtet worden, die Befunde schienen uns aber aus später zu erörternden Gründen zur Lösung des Problems nicht auszureichen.

Als besonders wichtig sahen wir es an, zusätzlich bei jeder bakteriologischen Stuhluntersuchung eine Resistenzbestimmung der ermittelten Keime durchzuführen, um eventuelle Änderungen der Keimzahlen bzw. in der Folge auch der Komplementtiter auf diese Weise erklären zu können.

II. PATIENTENGUT UND METHODIK

Das Patientengut setzte sich aus Kranken der Medizinischen Poliklinik der Universität München, der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München ^{†)} und des Tuberkulosekrankenhauses München-Harlaching ^{†)} zusammen.

Bei der Auswahl der Patienten wurde darauf geachtet, dass nur solche mit Antibiotica behandelten Kranken Berücksichtigung fanden, die nicht an anderen, den Serumkomplementtiter nachweislich beeinflussenden Leiden (z.B. Polyarthritis, rheumatische Endocarditis und Glomerulonephritis) erkrankt waren.

Der Kasuistik und den in Teil III aufgeführten Tabellen ist zu entnehmen, dass insgesamt 18 Patienten zur Untersuchung herangezogen wurden. Bei 8 Patienten wurden laufende Blut- und Stuhluntersuchungen vor, während und nach der Medikation mit Antibiotica vorgenommen, während bei 10 Patienten diese Untersuchungen sich auf den Zeitraum während und nach der Behandlung erstreckten.

METHODIK DER BLUTUNTERSUCHUNGEN

Dem Patienten wurden 8 ccm Nativblut entnommen. Diese Blutprobe wurde 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und anschliessend 10 Min. zentrifugiert (3000 U. p. M.).

In 10 Röhrchen wurden je 0,5 ccm einer 2%igen Schafblutkörperchenaufschwemmung und je 0,5 ccm des hämolytischen Ambozeptors pipettiert. Dazu wurden steigende Mengen Krankenserum von 0,02, 0,04 usw. bis 0,2 ccm gegeben. Anschliessend wurden die Röhrchen für 1 1/2 Stunden bei 37° C in den Brutschrank gestellt. Als Komplementtiter wurde die Serummenge angegeben, welche eben zur Hämolyse führte.

METHODIK DER STUHLUNTERSUCHUNG

Bei der bakteriologischen Untersuchung der Faeces fand stets nur frisch abgesetzter Stuhl Verwendung, von dem jeweils eine Verdünnungsreihe von 1 : 100 bis 1 : 1 Milliarde mit steriler physiologischer Kochsalzlösung angelegt wurde. Sie diente sowohl der Erfassung der Keimzahl pro Gramm Faeces von *Escherichia coli*, als auch der Ermittlung des zahlenmässigen Vorkommens der übrigen Keimgruppen bzw. Arten. Unter der Anwendung der Tropfmethode nach Haenel und Kunde (25) wurden bei der Durchführung jeder Faecesanalyse zum Nachweis aerob wachsender Bakterien Verdauungsbouillonagar, Blut-Dextroseagar und Laktose-Indikatoragar nach Gassner, zum Nachweis nur anaerob entwicklungsfähiger Keime Cystin-Leber-

^{†)} Herrn Professor Dr. A. Hermann, Direktor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik der Universität München und Herrn Professor Dr. K. Lydtin, Chefarzt des Tuberkulosekrankenhauses München-Harlaching, bin ich für ihr freundliches Entgegenkommen und ihre Hilfe zu Dank verpflichtet.

bouillonagar nach Blaurock sowie Blut-Dextroseagar beimpft. Die Agarplatten wurden jeweils 48 - 72 Stunden bei 37⁰ C aerob bzw. anaerob (im Zeissler-Topf) bebrütet und die Kolonien teilweise unter Zuhilfenahme des Plattenmikroskops beurteilt und ausgezählt.

III. ERGEBNISSE

A. KASUISTIK

- a) Patienten, die vor, während und nach der Antibioticatherapie untersucht wurden (Laufende Nr. 1 - 8).
- b) Patienten, die während und nach der Antibioticatherapie untersucht wurden (Laufende Nr. 9 - 18).

B. TABELLEN

- | | |
|------------|--|
| Tabelle I | Das Verhalten des Komplementtiters und der Colikeimzahl vor, während und nach der Behandlung mit Antibiotica. |
| Tabelle II | Faktoren, die das Verhalten des Komplementtiters und der Colikeimzahl vor, während und nach der Behandlung mit Antibiotica zu beeinflussen vermögen. |

1.

Patient: Frau A. L.
 Diagnose: Oberkiefercarcinom

Alter: 46 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: 1. Penicillin-Streptomycin (Supracillin);
 2. Erythromycin (Erycinum)
 Menge: 1. 2,5 Mill. E. Penicillin, 2,5 g Streptomycin;
 2. 2,2 g Erythromycin
 Dauer: 1. 4 Tage;
 2. 10 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeimzahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
4 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,08	$1,5 \times 10^4$	keine	Lakto- bazillen
2 Tage nach Absetzen der 2. Therapie	0,10	$1,5 \times 10^5$	keine	Escherichia coli
14 Tage nach Absetzen der 2. Therapie	0,14	3×10^6	keine	Lakto- bazillen
27 Tage nach Abschluss der Therapie	0,06	1×10^7	keine	Escherichia coli

Beurteilung: Die Patientin erhielt nur geringe Mengen von Antibiotica und diese nur über kurze Zeit. Ausserdem ist Erythromycin nur selten coliwirksam. Trotzdem war nach Absetzen der 14tägigen Therapie ein Abfall des Komplement-titers zu verzeichnen bei gleichzeitig ansteigender Colikeimzahl.

Das Sinken des Komplementtiters nach 14 Tagen Therapie und das Ansteigen des Titers auf einen Normalwert 4 Wochen nach Beendigung der Therapie verläuft im Sinne Schabinskis; jedoch steht das Verhalten der Darmkeime nicht im Einklang damit.

2.

Patient: Frau A. M.

Alter: 43 Jahre

Diagnose: Otitis media epitymp. chron. bds.

Antibioticatherapie:

Art: Penicillin-Streptomycin (Supracillin)

Menge: 7,5 Mill. E. Penicillin, 7,5 g Streptomycin

Dauer: 15 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Coli-keimzahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Coli-keime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
1 Tag vor Therapie- beginn	0,10	1×10^2	keine	Escherichia coli
13 Tage nach Thera- piebeginn	0,10	$7,5 \times 10^4$	keine	Escherichia coli

Beurteilung: Die Patientin erhielt täglich mit dem verabreichten Supracillin 1/2 g Streptomycin 15 Tage lang. Die Möglichkeit der Nachuntersuchung war leider nicht gegeben, da die Patientin entlassen werden musste. Dadurch konnte nicht geklärt werden, ob zu einem späteren Zeitpunkt noch ein Absinken des Komplementtiters erfolgte. Auffallend ist, dass das Serum der Patientin vor der Therapie einen normalen Komplementtiter bei gleichzeitiger niedriger Coli-keimzahl aufwies. Die Coli-keimzahl nach 13tägiger Behandlung liegt unter der Grenze des von Schabinski angegebenen Normalwertes.

3.

Patient: Herr J. A.
 Diagnose: Kehlkopfcarcinom

Alter: 65 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Penicillin-Streptomycin (Hostamycin)
 Menge: 7,5 Mill. E. Penicillin, 7,5 g Streptomycin
 Dauer: 15 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bermerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
6 Tage vor Therapie- beginn	0,08	$2,5 \times 10^5$	keine	Enterokokken
9 Tage nach Therapie- beginn	0,10	5×10^4	keine	Enterokokken
5 Tage nach Absetzen der Therapie	0,12	1×10^7	keine	Escherichia coli
20 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	8×10^6	keine	Lakto- bazillen

Beurteilung: Dieser Patient erhielt mit Hostamycin täglich 1/2 g Streptomycin 15 Tage lang verabreicht. Das Verhältnis des Komplementtiters zur ermittelten Colikeimzahl vor Einsetzen der Therapie entspricht den Angaben von Schabinski. Nach 9tägiger Verabreichung des Präparates ist mit einer Abnahme der Colikeimzahl auch ein niedrigerer Komplementtiter zu verzeichnen. Dieser erreicht am 20. Tag (5 Tage nach Absetzen des Hostamycins) einen noch niedrigeren Wert, während die Colikeimzahl bereits stark angestiegen ist. 15 Tage später hat der Komplementtiter noch nicht wieder den Ausgangswert erreicht. Nach Schabinski sollen dafür 4 - 5 Wochen nötig sein.

4.

Patient: Frau M. L.

Alter: 57 Jahre

Diagnose: Lymphknotenschwellung in der rechten Parotisgegend

Antibioticatherapie:

Art: Penicillin-Streptomycin (Supracillin)

Menge: 8 Mill. E. Penicillin, 8 g Streptomycin

Dauer: 16 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
1 Tag vor Therapie- beginn	0,08	$2,5 \times 10^6$	keine	Lakto- bazillen
13 Tage nach Therapie- beginn	0,14	$3,5 \times 10^6$	Streptomycin- resistent und hämolyisinbil- dend	Escherichia coli
2 Tage nach Absetzen der Therapie	0,12	2×10^6	nicht hämoly- sinbildend	Escherichia coli
13 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	$7,5 \times 10^6$	nicht hämoly- sinbildend	Escherichia coli

Beurteilung: Die Patientin erhielt 16 Tage 1/2 g Streptomycin täglich mit der Verabreichung des Präparates Supracillin. Vor Beginn der Therapie wies das Serum der Patientin bei hoher Colikeimzahl einen dem Ausgangswert von Schabinski entsprechenden Komplementtiter auf. Nach 13-tägiger Verabreichung des Streptomycins war dieser Wert aber auf 0,14 abgesunken, ohne dass auch eine Verringerung der Colikeimzahl zu verzeichnen gewesen wäre. Die ermittelten Colikeime erwiesen sich in vitro als streptomycinresistent und ausserdem als starke Hämolyisinbildner. Durch letztere Eigenschaft können sie Serumkomplement inaktivieren und sind möglicherweise für das Absinken des Komplementtiters verantwortlich zu machen. Die nach Absetzen der Therapie ermittelten Coliwerte deuten auch darauf hin, da sich dann wieder etwas höhere Titer ergaben, nachdem keine hämolyisinbildende Colikeime mehr nachweisbar waren. Eine Regeneration der unter der Antibioticatherapie verminderten Laktobazillenflora war zu dem Zeitpunkt der Untersuchungen noch nicht eingetreten.

5.

Patient: Herr E. B.

Alter: 60 Jahre

Diagnose: Ménière'scher Symptomenkomplex

Antibioticatherapie:

Art:	1. Penicillin-Streptomycin (Supracillin) 2. Erythromycin (Erycinum)
Menge:	1. 8 Mill. E. Penicillin, 8 g Streptomycin; 2. 6 g Erythromycin
Dauer:	1. 16 Tage 2. 6 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeimzahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkenswer- te Eigenschaf- ten der Coli- keime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
2 Tage vor Therapie- beginn	0,14	5×10^5	2/3 hämolysin- bildend	Escherichia coli
7 Tage nach Therapie- beginn	0,10	6×10^6	streptomycin- resistent; nicht hämolysinbil- dend	Escherichia coli
1 Tag nach Beginn der 2. Therapie	0,10	2×10^4	erythromycin- empfindlich; nicht hämoly- sinbildend	Laktobazillen und Entero- kokken
3 Tage nach Absetzen der 2. Therapie	0,08	8×10^2	keine	Laktobazillen und Entero- kokken
7 Tage nach Absetzen der 2. Therapie	0,12	6×10^6	keine	Escherichia coli

Beurteilung: Bei diesem Patienten ergab die Untersuchung bereits vor dem Einsetzen der Antibioticatherapie einen sehr niedrigen Komplementtiter, obwohl nach der Colikeimzahl ein höherer Wert zu erwarten gewesen wäre. Die Prüfung der Eigenschaften der ermittelten Colikeime zeigte, dass 2/3 der nachgewiesenen Keime Hämolysinbildner waren, die möglicherweise einen Teil des Serumkomplements zu inaktivieren vermochten. Denn nach ihrem Verschwinden liessen sich höhere Komplementtiter feststellen. Nach einer 16tägigen Therapie mit Streptomycin und einer 6tägigen Behandlung mit Erythromycin war ein Komplementtiter erreicht, der einem Wert gesunder Personen entsprechen soll. Die Colikeimzahl

allerdings war zu diesem Zeitpunkt stark vermindert, wahrscheinlich eine Folge der vorangegangenen Erythromycintherapie, da die kulturell nachgewiesenen Colikeime sich in vitro erythromycinempfindlich zeigten. Ob sich daraus möglicherweise auch der verminderte Komplementtiter nach weiteren 8 Tagen erklärt, nachdem die Colikeimzahl bereits wieder angestiegen war, bleibe dahingestellt.

6.

Patient: Frau A. B. Alter: 30 Jahre
 Diagnose: Lymphknotenschwellung am Hals

Antibioticatherapie:

Art: Penicillin-Streptomycin (Supracillin)
 Menge: 6 Mill. E. Penicillin, 6 g Streptomycin
 Dauer: 12 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
Am Tage des Therapiebe- gins	0,12	2×10^5	zur Hälfte hämolysin- bildend	Escherichia coli
2 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	$2,5 \times 10^5$	nicht hämo- lysinbildend	Laktoba- zillen

Beurteilung: Diese Patientin zeigte bereits vor Beginn einer Antibioticatherapie einen niedrigen Komplementtiter bei normaler Colikeimzahl. Die nachgewiesenen Colikeime wiesen zum Teil hämolysinbildende Eigenschaften auf. Bei der Untersuchung nach 12-tägiger Streptomycinverabreichung mit dem Kombinationspräparat Supracillin waren die hämolysinbildenden Colikeime nicht mehr nachweisbar und der Komplementtiter etwas erhöht gegenüber der Voruntersuchung.

7.

Patient: Herr J. W.
 Diagnose: Lungentuberkulose

Alter: 55 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Streptomycin
 Menge: 18,5 g Streptomycin
 Dauer: 37 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 ml Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmäßig dominierende Keimart bzw. Gruppe
Vor Thera- piebeginn	0,12	$2,5 \times 10^4$	keine	Escherichia coli
9 Tage nach Therapiebe- ginn	0,12	2×10^2	keine	Escherichia coli
37 Tage nach Therapiebe- ginn	0,12	1×10^4	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Der Patient hatte bereits vor Therapiebeginn einen niedrigen Komplementtiter im Blut aufzuweisen, allerdings bei gleichzeitig etwas verminderter Colikeimzahl und nur geringem Vorkommen von Laktobazillen im Stuhl. Jedoch trat während der Verabreichung von einem halben Gramm Streptomycin pro Tag kein weiteres Absinken des Komplementtiters ein, obwohl in Dosierung und Behandlungszeitraum die Schabinski'schen Forderungen erfüllt waren. Der Komplementtiter zeigte gleiche Werte trotz vorübergehender Abnahme der Colikeimzahl.

8.

Patient: Herr K. T.
 Diagnose: Pankreaskopfcarcinom

Alter: 72 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: 1. Oleandomycin (Romicil);
 2. Erythromycin (Erycinum)
 Menge: 1. 20 g Oleandomycin;
 2. 19 g Erythromycin
 Dauer: 1. 20 Tage
 2. 19 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
Vor Thera- piebeginn	0,06	2×10^7	keine	Laktobazil- len
6 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,06	8×10^6	keine	Laktobazil- len
11 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,06	7×10^5	keine	Laktobazil- len
4 Tage nach Absetzen der 1. Therapie	0,06	$5,5 \times 10^6$	erythromycin- resistent	Laktobazillen
11 Tage nach Beginn der 2. Therapie	0,06	1×10^7	erythromycin- resistent	Laktobazillen
24 Tage nach Absetzen der 1. und 5 Tage nach Absetzen der 2. Therapie	0,04	9×10^6	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Bei diesem Patienten zeigte sich über einen Zeitraum von fast 6 Wochen bei allen Untersuchungen bei hoher Keimzahl auch ein hoher Komplementtiter. Die Therapie, die die Darmflora unbeeinflusst liess, brachte auch kein Absinken des Komplementtiters mit sich.

9.

Patient: Frau M. S.
 Diagnose: Lungentuberkulose

Alter: 34 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Streptomycin
 Menge: 39 g Streptomycin
 Dauer: 78 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
70 Tage nach Beginn der Therapie	0,10	$<10^2$	keine	Escherichia coli
78 Tage nach Beginn der Therapie	0,10	$<10^2$	keine	Escherichia coli

Beurteilung: Trotz Erfüllung aller Voraussetzungen, wie sie Schabinski verlangt, bei sehr erniedrigten Keimzahlen kein entsprechend erniedrigter Komplementtiter.

10.

Patient: Herr S. M.
 Diagnose: Lungentuberkulose

Alter: 40 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Streptomycin
 Menge: 77 g Streptomycin
 Dauer: 165 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
114 Tage nach Thera- piebeginn	0,14	$5,5 \times 10^6$	keine	Laktobazillen
122 Tage nach Thera- piebeginn	0,14	2×10^5	keine	Laktobazillen
14 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	6×10^4	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Besonders hohe Keimzahlen bei jeder, nach monatelanger Be-
 handlung durchgeführten Stuhluntersuchung; dagegen niedrige Komplementtiter,
 die erst nach Absetzen der Behandlung bei gleichzeitig leichtem Absinken der
 Keimzahlen ansteigen.

11.

Patient: Frau R. H.
 Diagnose: Lungentuberkulose

Alter: 30 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Streptomycin
 Menge: 44 g
 Dauer: 88 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeimzahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
27 Tage nach Therapie- beginn	0,14	$2,5 \times 10^6$	keine	Laktobazillen
35 Tage nach Therapie- beginn	0,12	1×10^6	keine	Laktobazillen
16 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	4×10^4	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Dieser Fall verhält sich ähnlich wie Fall Nr. 10: Niedrige, all-
 mählich ansteigende Komplementtiter bei hohen Keimzahlen.

12.

Patient: Herr A. S.

Alter: 20 Jahre

Diagnose: Tuberkulöse Meningitis

Antibioticatherapie:

Art: Streptomycin

Menge: 120 g Streptomycin

Dauer: 240 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	---	--

156 Tage nach Therapie- beginn	0,10	$3,5 \times 10^5$	keine	Laktobazillen
--------------------------------------	------	-------------------	-------	---------------

165 Tage nach Therapie- beginn	0,08	1×10^4	keine	Enterokokken
--------------------------------------	------	-----------------	-------	--------------

15 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	8×10^5	keine	Laktobazillen
--	------	-----------------	-------	---------------

Beurteilung: Trotz hoher, ausgedehnter Streptomycinmedikation keine wesentlichen Änderungen der Komplementtiter und Keimzahlen.

13.

Patient: Frau Z. M.
 Diagnose: Tuberkulöse Meningitis

Alter: 23 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: 1. Penicillin-Oxytetracyclin (Terramycin)
 2. Penicillin und Chloramphenicol (Paraxin)
 3. Streptomycin
 4. Streptomycin und Tetracyclin (Achromycin)
 5. Streptomycin

Menge: 1. 5,2 Mill. E. Penicillin und 7 g Oxytetracyclin
 2. 4 Mill. E. Penicillin und 5 g Chloramphenicol
 3. 5,5 g Streptomycin
 4. 43 g Achromycin und 13,5 g Streptomycin
 5. 1,5 g Streptomycin

Dauer: 1. 7 Tage; 2. 5 Tage; 3. 11 Tage; 4. 43 Tage; 5. 3 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
35 Tage nach Absetzen der Therapie	0,14	8×10^3	keine	Escherichia coli
44 Tage nach Absetzen der Therapie	0,12	6×10^3	keine	Laktobazillen
52 Tage nach Absetzen der Therapie	0,12	6×10^3	keine	Laktobazillen
84 Tage nach Absetzen der Therapie	0,08	6×10^4	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Diese Patientin wurde nach einer über sehr lange Zeit durchgeführten Streptomycin- Chloramphenicol- Tetracyclin-Behandlung untersucht. Dabei zeigte sich, dass sowohl niedrige Komplementtiter als auch niedrige Keimzahlen vorlagen, die erst nach ca. 2 Monaten wieder annähernd zur Norm zurückkehrten.

Laktobazillen waren in den Stühlen reichlich vorhanden, so dass ihre Bedeutung für eine Normalisierung des Komplementtiters fraglich erscheint.

14.

Patient: Herr J. K.
 Diagnose: Oberkiefercarcinom

Alter: 60 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: 1. Penicillin-Streptomycin (Hostamycin);
 2. Erythromycin (Erycinum)
 Menge: 1. 11 Mill. E. Penicillin und 11 g Streptomycin
 2. 15 g Erythromycin
 Dauer: 1. 18 Tage;
 2. 15 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
12 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,06	1×10^7	Streptomy- cinresistent	Laktobazillen
3 Tage nach Absetzen der 1. und Beginn der 2. Therapie	0,06	2×10^7	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Stets normale Keimzahlen und Komplementtiter. Ob hierfür das Auftreten streptomycinresistenter Colikeime verantwortlich ist, ist fraglich, da die gleichen Verhältnisse auch angetroffen wurden, als sich die ermittelten Colikeime nicht mehr als streptomycinresistent erwiesen.

15.

Patient: Frau E. K.

Alter: 60 Jahre

Diagnose: Sepsis

Antibioticatherapie:

Art: 1. Tetracyclin (Reverin, Achromycin)
 2. Chloramphenicol (Paraxin)
 3. Chloramphenicol (Paraxin) und Erythromycin (Erycinum)

Menge: 1. 5,25 g Tetracyclin
 2. 3 g Chloramphenicol
 3. 41,5 g Chloramphenicol und 41,5 g Erythromycin

Dauer: 1. 6 Tage; 2. 3 Tage; 3. 46 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
48 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,10	$3,5 \times 10^6$	Therapie- resistent	Escherichia coli
52 Tage nach Beginn der 1. Therapie	0,08	1×10^6	Therapie- resistent	Escherichia coli

Beurteilung: Bei allen Untersuchungen wurden normale Colikeimzahlen und Komplementtiter gefunden; allerdings fällt auf, dass sich die ermittelten Colikeime stets als resistent gegenüber allen verabreichten Antibiotica erwiesen.

16.

Patient: Herr J. S.
 Diagnose: Mediastinitis

Alter: 62 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: 1. Tetracyclin-Oleandomycin (Sigmamycin)
 2. Tetracyclin (Achromycin)
 3. Erythromycin (Erycinum)

Menge: 1. 5 g Tetracyclin; 2,5 g Oleandomycin
 2. 8 g Achromycin
 3. 14 g Erythromycin

Dauer: 1. 3 Tage; 2. 8 Tage; 3. 14 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
19 Tage nach Beginn der 1. The- rapie	0,20	$2,5 \times 10^5$	keine	Escherichia coli
5 Tage nach Absetzen der 3. Therapie	0,08	7×10^6	keine	Laktobazillen
28 Tage nach Absetzen der Therapie	0,06	6×10^6	keine	Laktobazillen

Beurteilung: Bei diesem Patienten wurde der überhaupt niedrigste Komplementtiter der Untersuchungsreihe nach 3 wöchiger Antibioticabehandlung festgestellt. Eine Relation im Sinne Schabinski's liess sich jedoch nicht feststellen, da normale Colikeimzahlen vorlagen. Später normalisierten sich die Komplementtiterwerte unter gleichzeitigem weiteren Ansteigen der Colikeime und besonders der Laktobazillen.

17.

Patient: Frau M. G.
 Diagnose: Ulcus cruris bei Diabetes mellitus

Alter: 63 Jahre

Antibioticatherapie:

Art: Tetracyclin (Reverin)
 Menge: 8,25 g
 Dauer: 18 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkens- werte Eigen- schaften der Colikeime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
4 Tage nach Absetzen der Therapie	0,06	1×10^7	tetracyclin- resistent	Escherichia coli u. Proteus vulgaris
10 Tage nach Absetzen der Therapie	0,08	2×10^6	keine	Escherichia coli

Beurteilung: Nach Absetzen der kurzfristigen Antibioticabehandlung lassen sich keine Änderungen hinsichtlich des Komplementtiters und der Colikeimzahl feststellen. Zum Teil verhielten sich die Colikeime tetracyclin-resistent.

18.

Patient: Herr J. B.
 Diagnose: Kehlkopfcarcinom

Alter: 70 Jahre

Antibiotikatherapie:

Art: Tetracyclin-Oleandomycin (Sigmamycin)
 Menge: 11,4 g Tetracyclin und 5,6 g Oleandomycin
 Dauer: 17 Tage

Zeitpunkt der Unter- suchung	Komplement- titer pro ml Serum	Colikeim- zahl pro 10 mg Stuhl	Bemerkenswer- te Eigenschaf- ten der Coli- keime	Zahlenmässig dominierende Keimart bzw. Gruppe
4 Tage nach Absetzen der Therapie	0,10	2×10^4	keine	Enterokokken

Beurteilung: Nach 2 1/2 wöchiger Antibioticabehandlung zeigt sich eine etwas verringerte Colikeimzahl bei normalem Komplementtiter.

Tabelle I: Das Verhalten des Komplementtiters und der Colikeimzahl vor, während und nach der Behandlung mit Antibiotica.

	Co-Titer + Colikeimzahl +	Co-Titer - +) Colikeimzahl - ++)	Co-Titer + Colikeimzahl -	Co-Titer - Colikeimzahl +
Vor Behandlung	3, 4, 8 +++)	7	2	5, 6
Während der Behandlung	1, 8, 12, 14, 15	7	2, 3, 5, 9	4, 10, 11, 16
Kurz nach der Behandlung	6, 8, 12, 14, 16, 17		5, 10, 11, 18	1, 3, 4
Längere Zeit nach der Behandlung	1, 3, 4, 8, 16	13		5

+) "Co-Titer +" bedeutet hoher Komplementtiter (0, 10 ml und weniger als 0, 10 ml zur Hämolyse benötigtes Serum).

"Co-Titer -" bedeutet niedriger Komplementtiter (mehr als 0, 10 ml zur Hämolyse benötigtes Serum).

++) "Colikeimzahl +" bedeutet mehr als 100 000 Colikeime pro 10 mg Stuhl.

"Colikeimzahl -" bedeutet weniger als 100 000 Colikeime pro 10 mg Stuhl.

+++)

Die in den einzelnen Spalten angegebenen Zahlen entsprechen der laufenden Nummer, der in der Kasuistik aufgeführten Fälle.

Tabelle 2: Faktoren, die das Verhalten des Komplementtiters und der Colikeimzahl vor, während und nach der Behandlung mit Antibiotica zu beeinflussen vermögen.

1. Vor Behandlungs- beginn Co-Titer - und Colikeimzahl -	7	6. Vor Behandlungs- beginn Colikeimzahl -	2, 7
2. Möglicher positi- ver Einfluss der Lakobazillen auf den Co-Titer	6, 8, 13, 16	7. Möglicher Ein- fluss bakteriell- er Resistenzen	8, 14, 15, 17
3. Während oder kurz nach Behandlung Co-Titer - Colikeimzahl +	1, 10, 11, 4	8. Vor Behandlungs- beginn Co-Titer - Colikeimzahl +	5, 6
4. Während oder kurz nach Behandlung Co-Titer + Colikeimzahl -	9, 18	9. Fälle mit Absin- ken der Colikeim- zahl und des Co- Titters während der Behandlung	3
5. Co-Titerabfall möglicherweise durch hämolysin- bildende Coli- keime bedingt	4, 5, 6	10. Co-Titer und Co- likeimzahl unbe- einflusst während der Behandlung	12, 14, 15, 17

"Co-Titer +" bedeutet hoher Komplementtiter (0,10 ml und weniger als 0,10 ml zur Hämolysen benötigtes Serum).

"Co-Titer -" bedeutet niedriger Komplementtiter (mehr als 0,10 ml zur Hämolysen benötigtes Serum).

"Colikeimzahl +" bedeutet mehr als 100 000 Colikeime pro 10 mg Stuhl.

"Colikeimzahl -" bedeutet weniger als 100 000 Colikeime pro 10 mg Stuhl.

Die in den einzelnen Spalten angegebenen Zahlen entsprechen der laufenden Nummer der in der Kasuistik aufgeführten Fälle.

IV. DISKUSSION

Schabinski und Mitarbeiter (1, 2, 3) hatten Untersuchungen angestellt, um die Abhängigkeit des Komplementgehaltes im menschlichen Serum von der Darmflora aufzuzeigen. Sie kamen auf Grund ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass jede Noxe, die zu einer Verminderung der Darmflora, besonders aber der Coliflora, führt, eine mehr oder weniger starke Verminderung des Serumkomplementgehaltes mit sich bringt. Die Autoren sehen die Ursache dieses Komplementschwundes in einer durch Verminderung der Colikeimzahl bedingten Vitamin-K-Hypovitaminose.

Als eine mögliche und wohl als die wichtigste Schädigung der Darmflora in diesem Sinne wurde die Verabreichung von Antibiotica angesehen. In erster Linie bei Patienten, die über längere Zeit mit Streptomycin behandelt worden waren, konnten Schabinski und Mitarbeiter Befunde vorlegen, die dafür zu sprechen schienen, dass eine Verminderung der Colikeimzahl früher oder später ein Absinken des Serumkomplementtiters zur Folge haben muss.

Wenn man Martius (6) folgen will, scheint es verständlich zu sein, dass ein Mangel des für die Atmungskettenphosphorylierung unentbehrlichen Vitamin K auch eine Störung der Serumeiweissynthese bewirken muss. Allerdings fällt auf, dass nach Martius zunächst die "kurzlebigen" Proteine, d. h. zuerst das Prothrombin, betroffen sein müssen, während Schabinski und Mitarbeiter (1) in ihren Untersuchungen wohl einen signifikanten Abfall des Komplementtiters, kaum aber einen wesentlichen Abfall des Prothrombinspiegels feststellten.

Mit der Synthese der K-Vitamine durch die Darmflora bei Mensch und Tier haben sich viele Autoren beschäftigt (4, 5, 6, 7, 8, u. a.). Inwieweit jedoch diese intestinale Vitamin-K-Synthese auch beim Menschen von Wichtigkeit ist, ist durchaus umstritten. Manche Autoren (4) betonen, dass die Vitamin-K-Synthese durch eine intakte Darmflora den Organismus von einer exogenen Vitamin-K-Zufuhr unabhängig macht. Andererseits wurde aber auch darauf hingewiesen, dass die normale Ernährung in mitteleuropäischen Ländern genügend Vitamin K enthält, um auf im Intestinum gebildetes Vitamin K verzichten zu können (9).

Bei kritischer Würdigung der vorliegenden Literatur zeigt sich jedoch, dass nicht nur diese Probleme - wie die Bedeutung des Vitamin K im allgemeinen oder für die Synthese bestimmter Serumeiweisskörper im besonderen - umstritten sind, sondern dass auch die vielfachen Möglichkeiten, den Serumkomplementtiter auf andere Weise zu beeinflussen, Gegenstand vieler Publikationen war.

Manche Autoren (4, 10) machen auf eine Beeinflussung des Komplementtiters durch nervöse Steuerung bzw. vegetative Regulationen oder auch durch den Mineralsalzgehalt der Nahrung aufmerksam. So zeigte es sich z. B., dass ein Anstieg des Komplementtiters bei Adrenalin- (10), Thyroxin- oder STH-Gaben (11) festzustellen war, während die Verabreichung von Cortison (11) den Titer zu senken vermochte. Perlick fand eine Verminderung des Serumkomplementtiters beim künstlichen Winterschlaf, (12). Andere Autoren (13, 14, 15) wieder wiesen auf

Komplementschwund in vivo bei experimentellem Histaminschock und bei allergischen Reaktionen hin.

Endlich sei noch auf die von verschiedenen Autoren (16, 17) festgestellte Beeinflussung des Komplementtiters durch eine grosse Zahl von Erkrankungen hingewiesen. So wurde ein erhöhter Komplementtiter gefunden bei akuten Infekten, Phlegmone, Basedow, Morbus Bechterew, bei Pneumonien, septischer Endocarditis, bei myeloischer Leukämie, bei Morbus Banti, bei rheumatischem Fieber zu Beginn der Erkrankung, bei Thyreotoxikose u. a.

Einen niedrigen Serumkomplementtiter fand man bei folgenden Krankheitszuständen (16, 17, 18, 19, 20, 21): bei akuter diffuser Glomerulonephritis, bei Erythematodes disseminatus, bei rheumatischer Endocarditis, bei Leberschädigungen, bei Serumkrankheit, bei erworbener hämolytischer Anämie, bei paroxysmaler Kältehäoglobinurie u. a.

Bei Endangiitis obliterans, Arteriosklerose, Thrombophlebitis und Thrombose wiesen Perlick und Mitarbeiter (22, 23) sowohl Änderungen des Komplementtiters unter, als auch über der Norm nach.

Die vorangegangene Literaturübersicht lässt bereits erkennen, welche Möglichkeiten bestehen konnten, die einer Reproduzierung der Schabinski'schen Untersuchungsergebnisse im Wege stand. Es war durchaus denkbar, dass bei diesem oder jenem Patienten aus einem der genannten Gründe eine Beeinflussung des Serumkomplementtiters vorhanden war, die sich nicht mit den Folgen einer antibiotischen Therapie auf die Darmflora erklären liess. Selbst wenn man aber unterstellt, dass die aufgezählten Faktoren gar keine oder, was bei unserem ausgewählten Patientengut am wahrscheinlichsten sein dürfte, nur eine relativ geringe Rolle für die vorgenommenen Untersuchungen gespielt haben, so ergeben sich darüber hinaus weitere, im folgenden zu erörternde Fehlermöglichkeiten, die eine Reproduzierung der Ergebnisse von Schabinski und Mitarbeitern vollends unmöglich erscheinen lassen.

Aus der Kasuistik der 18 untersuchten Patienten und den beiden Übersichtstabellen in Teil III dieser Arbeit ist zu ersehen, dass unsere Untersuchungen völlig uneinheitliche Resultate zeigten. Wenn man zunächst einmal feststellen will, wieviele Patienten vor der Behandlung die sogenannten Normalbedingungen für Serumkomplementtiter und Colikeimzahlen erfüllten (Co-Titer weniger als 0,12 ml Serum; Colikeimzahl mehr als 100 000 pro 10 mg Stuhl), so ist der Tabelle I zu entnehmen, dass dies bei weniger als der Hälfte der Fall ist. Aus der gleichen Tabelle kann man ersehen, dass wohl während der Behandlung eine weitere Verschiebung zu ungunsten der "Normalbedingungen" eintritt, dass dies aber durchaus nicht im Sinne eines einheitlichen Trends geschieht.

Die Tabelle II gibt Auskunft über die wichtigsten Verhaltensweisen von Komplementtiter und Darmflora, sowie ihre wechselseitige oder durch andere Faktoren bedingte Beeinflussung. Ein einziger Fall (Fall Nr. 3) hat in dem von Schabinski geforderten Sinn reagiert, also mit einem entsprechenden gleichsinnigen Abfall der Colikeimzahl und des Komplementtiters.

Eine grössere Zahl von Fällen mag, der Deutung Schabinskis folgend, zu kurze Zeit behandelt worden sein, als dass diese Veränderungen hätten augenfällig werden können. Dazu ist jedoch zweierlei zu bemerken. Einmal sind gerade diese relativ kurze Zeit mit Antibiotica behandelten Fälle für Praxis und Klinik typisch und hier die möglichen Nebenwirkungen von Interesse, und andererseits zeigen auch ausgesprochene Langfälle durchaus nicht die geforderten Änderungen des Komplementtiters und der Coliikeimzahl (Fall Nr. 12, Nr. 15).

Für letzteres bieten sich mehrere Erklärungen an, falls man überhaupt auf Grund dieser Ergebnisse noch der Darmflora eine Bedeutung für die Serumkomplementsynthese zuerkennen will. So könnte man annehmen, dass ja durchaus nicht nur die Coliikeime für die Vitamin-K-Synthese und damit für die Bildung von Serumeiweisskörpern von Bedeutung sind, sondern man muss auch an einen möglichen Einfluss der ebenfalls Vitamin K synthetisierenden Laktobazillen denken (Fall Nr. 8, Nr. 6, Nr. 13, Nr. 16). Bei vier anderen Fällen (Nr. 8, Nr. 14, Nr. 15, Nr. 17) hätte man vermuten können, dass das Auftreten bakterieller Resistenzen die von Schabinski vermutete Reduzierung der Darmflora und damit das Absinken des Komplementtiters verhindert. Nach unseren Ergebnissen müssen wir aber annehmen, dass - von den vielen erwähnten Störfaktoren einmal abgesehen - wohl überhaupt keine wesentliche Abhängigkeit zwischen der Darmflora und dem Serumkomplementtiter besteht. Wie Tabelle II zeigt, gibt es Fälle mit völlig von der Norm abweichenden Ausgangsbedingungen (Nr. 7, Nr. 2, Nr. 5, Nr. 6). Ferner gibt es Fälle, bei denen, ohne dass eine der obigen Erklärungsmöglichkeiten gegeben wäre, der Titer abfällt und die Coliikeimzahl gleichbleibt (Nr. 1, Nr. 4, Nr. 10, Nr. 11) oder auch andere, bei denen der Titer bleibt und die Coliikeimzahl abnimmt (Nr. 9, Nr. 18). Schliesslich muss noch darauf hingewiesen werden, dass nach Ansicht anderer Autoren (24) das Auftreten von hämolysinbildenden Coliikeimen für den Titerabfall eine Rolle spielen kann (Nr. 4, Nr. 5, Nr. 6).

Unsere Zweifel, ob die Darmflora überhaupt eine Rolle für die Serumkomplementbildung zu spielen vermag, basieren auf den vorgelegten Ergebnissen und auf zwei Überlegungen: einmal ist die Resorption von Vitaminen, die im Dickdarm synthetisiert werden, durchaus umstritten. Eine Ausschaltung der Vitamin K synthetisierenden Darmflora bringt also unter Umständen schon aus diesem Grunde keine Schädigungen der Serumeiweissynthese mit sich. Der zweite Grund scheint uns noch wichtiger für die Ablehnung eines Zusammenhangs zwischen Serumkomplementtiter und intestinaler Vitamin-K-Synthese zu sein. Gemäss den obigen Ausführungen ist in der Kost der untersuchten Patienten so viel Vitamin K enthalten, dass der Organismus für die Bildung der Serumeiweisskörper auf die bakterielle Vitamin-K-Synthese sicherlich nicht angewiesen ist.

Zusammenfassend dürfen wir also sagen, dass wir die Ergebnisse von Schabinski und Mitarbeitern hinsichtlich der Beeinflussung der Darmflora und dabei des Serumkomplementtiters durch Antibiotica verabreichung nicht bestätigen konnten. Auf die zahlreichen Möglichkeiten zur Erklärung der divergierenden Resultate wurde hingewiesen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Berichte verschiedener Autoren, die eine Abhängigkeit des Serumkomplementtiters von der Colikeimzahl im Darm feststellten, gaben Veranlassung zur erneuten und in mehrfacher Hinsicht modifizierten Untersuchung dieser Verhältnisse. Bei 18 Patienten wurden, wenn möglich vor, während und nach einer Behandlung mit Antibiotica, die sich z. T. über Monate erstreckte, Untersuchungen des Komplementtiters und der Darmflora vorgenommen. Dabei ergab sich, dass nur ein einziger Fall im oben genannten Sinne auf Verabreichung von Antibiotica reagierte. Bei allen anderen Patienten waren entweder bereits bei Versuchsbeginn atypische Ausgangswerte gegeben oder die Patienten reagierten während des Versuchs mit Änderungen des Komplementgehaltes und der Keimzahlen in einer offensichtlich voneinander unabhängigen Weise. Im Gegensatz zu den Voruntersuchungen wurden die Untersuchungen ausgedehnt auf die Testung der Resistenz der Darmkeime gegenüber den Antibiotica, auf das Vorkommen anderer Darmkeime als allein der Colikeime und auf das Hämolysinbildungsvermögen der ermittelten Colikeime. Auf Grund der sich daraus ergebenden divergierenden Resultate und unter Berücksichtigung des vorhandenen Schrifttums wird zu beweisen versucht, warum eine konstante Abhängigkeit zwischen Darmflora und Serumkomplementtiter nach Antibiotica-verabreichung nicht zu erwarten ist.

Ich danke Herrn Professor Dr. Walter Seitz für die
Überlassung des Themas und Herrn Dr. med. Hellmut
Mehnert und Frau Dr. rer. nat. Brigitte Mehnert für
ihre Hilfsbereitschaft und ihr gleichbleibendes Interesse
an meiner Arbeit.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. G. Schabinski u. K.H. Gernand Die Abhängigkeit des Komplementgehaltes im menschlichen Serum von der Darmflora.
Klin. Wschr. 34, 1096 (1956)
2. K.H. Gernand u. G. Schabinski Untersuchungen über die Abhängigkeit des Serumkomplements von der Darmflora.
Dtsch. Med. Wschr. 82, 1372 (1957)
3. G. Schabinski u. R. Althammer Untersuchungen über die Darmwirksamkeit von Streptomycin.
Klin. Wschr. 36, 1013 (1958)
4. K.H. Büsing u. H. Zuzak Die physiologische Beeinflussung des Komplementtiters durch Vitamin K.
Z. Immunit. Forschung 102, 401 (1943)
5. H. Dam Vitamin K.
Zschr. f. Vitaminforschung Bd. 8, 248 (1938/39)
6. C. Martius Der Wirkungsmechanismus der K-Vitamine.
Dtsch. med. Wschr. 83, 1701 (1958)
7. T. Baumgärtel u. D. Zahn Zur Biosynthese des Vitamin K₂.
Klin. Wschr. 31, 92 (1953)
8. Th. Schmidt u. K.H. Büsing Über die Beziehungen von Vitamin K zur Darmbakterienflora.
Klin. Wschr. 411 (1942)
9. K. Søndergaard Persönliche Mitteilung an H. Mehnert, Mainz 1959
10. G. Ludany, J. Vajda u. E. Hittner Die Wirkung der sympathischen Erregung auf den Komplementgehalt des Blutes.
Z. Immunit. Forschung 112, 275 (1955)
11. P. Gordon u. E.P. Benditt Einfluss von Hormonen auf den Komplementgehalt des Blutes.
Dtsch. med. Wschr. 81, 114 (1956)
12. E. Perlick Komplement und künstlicher Winterschlaf.
Vortrag auf V. Intern. Kongress f. Hämatologie (Paris 1954)
13. Kr. H.L. Szabo Der Komplementschwund als das primär Ursächliche im Anaphylaxiegeschehen.
Ärztl. Forschg. 10, 191 (1956)

14. K.H. Büsing Die Hemmbarkeit des Komplementes bei Antigen-Antikörper-Reaktionen in vitro und anaphylaktischen Reaktionen in vivo.
Allergie und Asthma 3, 15 (1957)
15. B. Paul u. H. Popper Über den Komplementsturz im Histaminschock.
Z. Immunit. Forschung 82, 25 (1934)
16. K.W. Brückel, H.E. Schulze u. G. Schwiek Das Properdin-Komplementsystem bei verschiedenen Krankheiten und Eingriffen.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1898 (1957)
17. W.H. Veil u. B. Buchholz Der Komplementschwund im Blut.
Klin. Wschr. 2019 (1932)
18. A.F. Coburn u. R.H. Pauli A precipitinogen in the serum prior to the onset of acute rheumat.
J. Exper. Med. 69, 143 (1939)
19. F.H. Gardner u. J.W. Karris Demonstration of haemolysins in acquired haemolytic anaemia.
J. Clin. Invest. 29, 814 (1950)
20. J.V. Dacie u. G.C. De Cruchy Autoantibodies in acquired haemolytic anaemia.
J. Clin. Path. 4, 253 (1951)
21. J.J. van Loghem, D.E. Mendes De Leon, K. Frenkel-Tietz u. M. van der Hart Two different serological mechanisms of paroxysmal cold haemoglobinuria.
Blood 7, 1196 (1956)
22. E. Perlick u. M. Tost Untersuchungen über die hämolytische Komplementaktivität bei Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems.
Dtsch. Arch. klin. Med. 200, 616 (1953)
23. E. Perlick u. I. Goetze Die hämolytische Komplementaktivität bei Thrombophlebitiden u. Thrombosen.
Ärztl. Forschg. 81, 158 (1954)
24. H. Stickl Serumkomplement und Darmflora.
Klin. Wschr. 36, 442 (1958)
25. H. Haenel u. C. Kunde Zbl. Bakt. I Abt. Orig. 166, 48 (1956)

LEBENS LAUF

Am 24.6.1935 wurde ich, Walburg Neubourg, geb. Hildebrandt, als Tochter des Dipl. Kaufmanns Fritz Hildebrandt und seiner Ehefrau Toni, geb. Ulrich, in Pfungstadt geboren.

Nach vierjährigem Besuch der Volksschule in Pfungstadt trat ich 1946 in die Eleonorenschule, Realgymnasium für Mädchen, in Darmstadt ein. Dort legte ich im Frühjahr 1955 meine Reifeprüfung ab.

Im Sommer 1955 begann ich an der Universität Frankfurt das Studium der Medizin. Zum zweiten Semester wechselte ich zur Universität München über und blieb dort bis Ende des Studiums. Am 14. Dezember 1960 bestand ich vollständig die ärztliche Prüfung.

Am 24.5.1958 ging ich mit Herrn Dr. med. dent. Paul Neubourg die Ehe ein.

